ENFERMEDAD DE HODGKIN

Estudio y Tratamiento

Autor Dr. José Carnot Uría

Servicio Hematología

Otros Servicios Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiología, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin (EH) es una de los tumores malignos del tejido linfoide (14 % de todos los linfomas) que en los últimos 60 años ha evolucionado, de una enfermedad fatal, a una de las neoplasias del adulto con mayor posibilidades de curación. Desde el punto de vista histopatológico está caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales (generalmente < 1 %), nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y células de Hodgkin (CH), acompañadas de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; con un grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal.

Es una neoplasia que tiene una incidencia en el mundo aproximadamente de 3/100,000 y en Cuba se diagnostican unos 180 casos anuales. Se presenta fundamentalmente en individuos jóvenes (mayor pico de incidencia entre los 20 y 30 años de edad) y tiene posibilidades de cura (con un tratamiento adecuado) en el 75-80 % de los casos. El manejo de esta enfermedad requiere de un apoyo multidisciplinario que incluye un diagnóstico exacto, una evaluación y estadificaciona racional y un tratamiento apropiado, incluyendo una colaboración importante entre los hematólogos y los radioterapeutas. Estas complejidades hacen que esta neoplasia siempre debe ser estudiadas y tratada por equipos multidisciplinarios (hematólogos, patólogos, imagenólogos, radioterapeutas, etc.) en grandes centros hospitalarios. En el servicio de Hematología del HHA han sido tratados hasta el momento 390 pacientes con esta enfermedad, lo que evidencia la experiencia del personal médico de la especialidad en el manejo de la misma.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de la enfermedad
- Determinar la extensión (estadio) de la misma en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr la curación del paciente.

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación histológica por el departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital
- Determinación del estadio y del pronóstico.
- Definición y aplicación de la terapéutica
- Reevaluación al completar el tratamiento y definición de la conducta
- Evaluación periódica

Diagnóstico

El diagnóstico de la EH es histopatológico; se basa en el reconocimiento, en las muestras de tejidos, de las CRS y/o la CH en un fondo (background) celular apropiado y siempre requiere una biopsia quirúrgica adecuada, generalmente de los ganglios de mayor tamaño, y si es posible un ganglio completo. Los ganglios inguinales, debido a la frecuente inflamación de esa zona, no deben ser biopsiados si hay otras adenopatías sospechosas en otras áreas ganglionares periféricas.

Cuando el diagnóstico se hace por la biopsia de un sitio extraganglionar es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda. La biopsia por aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico inicial debido a que no permite un diagnóstico de certeza ni determinar el subtipo histológico. La EH debe distinguirse de la transformación progresiva de los centros germinales (TPCG), la cual es una alteración histológica clínicamente benigna, que raramente progresa a EH. Sin embargo, esta entidad puede observarse antes, simultáneamente o posterior al diagnóstico de la EH, sobre todo la EH-PLN y cuando es diagnosticada una TPCG; lo más importante es que señala la necesidad de un seguimiento estrecho del paciente y/o repetir la biopsia ganglionar en otros sitios con adenopatías mas significativas.

Clasificación

La clasificación histopatológica de la EH fue, durante muchos años, la de la conferencia de Rye. En 1996 el Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas elaboró una nueva clasificación de las neoplasias linfoides en la cual se incluye la EH, que se conoce como la clasificación REAL (del inglés Revised European American Lymphoma). Mas recientemente la OMS propuso una modificación de la clasificación REAL, y en la actualidad es la más utilizada. En base a criterios morfológicos e inmunohistoquímicos , la clasificacion OMS/REAL agrupa la EH en dos grandes categorias: los tipos clásicos y el subtipo predomionio linfocítico nodular, el cual probablemente representa una entidad biológica diferente.

Clasificación histológica OMS/REAL

- Enfermedad de Hodgkin clásica
  - ¾ EH esclerosis nodular
  - ¾ EH celularidad mixta
  - ¾ EH depleción linfocítica
  - ¾ EH clásica rica en linfocitos
- Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular

Estadios

La extensión de la enfermedad tiene un papel fundamental en la selección del tratamiento. La EH generalmente es tratada de acuerdo al estadio y por consiguiente, los resultados de la estadificación pre-terapéutica aporta las bases para la decisión de las diferentes estrategias de tratamiento tales como la radioterapia, la quimioterapia o la combinación de ellas. La determinación del estadio esta basado en la combinación de la estadificación clínica (interrogatorio, examen físico, estudios de laboratorio y estudios imagenológicos) y la patológica (biopsia de médula e hígado, laparotomia con esplenectomia).

- La tomografía axial computarizada (TAC) es, en el momento actual, el medio más importante para la estadificación intratorácica e intrabdominal y la linfografía se realiza cada vez menos. Una de las limitaciones de la TAC es que NO puede detectar los ganglios afectados pero que son de tamaño normal o las infiltraciones parenquimatosas que no dan un contraste suficiente para diferenciarla del tejido normal que las rodea, mientras que los ganglios inflamatorios aumentados de tamaño pueden ser erróneamente vistos como tumorales.

- En los últimos años, las imágenes metabólicas mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) han sido utilizadas en la estadificación inicial de los linfomas, la evaluación de las masas residuales y la predicción precoz de la respuesta a la quimioterapia. La TEP se basa en la detección de alteraciones metabólicas que se producen en las células neoplásicas, de modo que los resultados que aporta son independientes de las características estructurales. Además, permite realizar una imagen completa del cuerpo, en un solo examen, sin incrementar la carga de radiaciones, lo que hace que esta técnica sea ideal en los estudios iniciales de los pacientes con cáncer, para determinar la extensión de la enfermedad. El trazador utilizado mas frecuentemente es el fluorodeoxyglucosa (FDG), un análogo de la glucosa; y su uso para obtener imágenes in vivo de células cancerosas, se basa en el alto índice de metabolismo de la glucosa que caracteriza la célula tumoral, comparada con los tejidos normales. Con la excepción de los linfomas del MALT y los de linfocitos pequeños tipo LLC, la mayoría de los linfomas, incluyendo la EH, exhiben una captación de moderada a alta de FDG.

  Basado en todo lo anterior (diferencias metabólicas entre las células neoplásicas y las normales) teóricamente la TEP puede ser superior a la TAC, la cual se limitada a mostrar anomalías anatómicas estructurales. En pacientes con EH la TEP ha sido investigada en la estadificación inicial, en la evaluación precoz de la respuesta terapéutica desde el punto de vista pronóstico y en la diferenciación de masas tumorales residuales de masas fibrosas, en los pacientes que han finalizado el tratamiento. En la estdificaión inicial la PET parece tener ventajas sobre la gammagrafía con Gallium y la gammagrafía ósea; y es complementaria de la biopsia de médula ósea par la detección de infiltraciones medulares distantes del sitio de la biopsia. Los estudios que comparan la TEP y la TAC en la estadificación inicial han evidenciado que la primera es mas sensible en detectar tanto la afectación ganglionar (ganglios de pequeño tamaño) como la extraganglionar (especialmente bazo y médula ósea), pero en un pequeño número de casos puede haber lesiones TEP-negativas y TAC-positivas.

  Además, la interpretación de la TEP se ve obstaculizada en el mediastino y el cuello por la alta captación de FEG en el tejido graso y muscular, y en la evaluación de la afectación de ganglios adyacentes a los riñones e intestino, debido a la misma razón. Actualmente, en la evaluación postratamiento de los pacientes con EH, sobre todo en los casos con masas residuales, la TEP (complementando a la TAC) es un proceder rutinario, y ha sustituido completamente a la la gammagrafía con Gallium. En general, los estudios evolutivos de la TEP, cuyas imágenes se interpretan como de positividad residual, correlacionadas con la historia clínica y la TAC, son altamente

sugestivas de linfoma residual y de la necesidad de tratamiento adicional. Un aspecto de la TEP que se evalúa actualmente es su valor pronóstico y hay estudios en linfomas no-Hodgkin agresivos que evidencian que la persistencia de la positividad de la TEP, después de 3 o 4 ciclos de quimioterapia, se asocia a un alto porcentaje de probabilidades de recaída al finalizar el tratamiento. Hay datos preliminares en EH que muestran resultados similares, pero es necesario confirmar estos resultados.

Resumen: La TEP está en evaluación para definir totalmente su utilidad clínica e incorporarla definitivamente en el manejo habitual de los pacientes con EH. Se considera que los resultados de la TEP, para su óptima interpretación, deben de analizarse junto con los de la TAC pues ambas técnicas se complementan. Algo similar ocurre con la biopsia de médula ósea. Tiene un gran valor (mayor que la gammagrafia con Gallium) en la definición de la actividad de las masas residuales. En los casos en los cuales, después de completar la primera línea de tratamiento, hay una captación anormal de FDG en los sitios inicialmente afectados, con pocas posibilidades de que exista una reacción inflamatoria, debe considerarse fuertemente la posibilidad de aplicar otro tratamiento alternativo. En los casos con EH estadios III o IV, con una TEP negativo, no puede excluirse completamente la presencia de enfermedad residual mínima y es necesario estudios evolutivos. Los casos con estadios I y II, con una TEP negativa después de la terapéutica , pueden considerarse con bastante certeza en remisión completa. Los resultados preliminares para determinar el valor pronóstico de la TEP en las etapas precoces del tratamiento parecen ser prometedores, pero es necesaria su confirmación.

- La Resonancia Magnética Nuclear está restringida a situaciones especificas tales como la afectación ósea o la compresión de la médula espinal

- La laparotomía exploradora se introdujo en la década de 1960 para descartar, con un máximo de certeza de la afectación abdominal y determinar los pacientes que podían ser tratados, de forma curativa, solo con radioterapia. La gradual incorporación de la quimioterapia en los estadios I y II ha hecho que en la actualidad la laparotomía haya desaparecido como un proceder de rutina en la estadificación y que excepcionalmente pudiera considerarse cuando sus resultados pueden cambiar radicalmente el tratamiento.

El sistema de estadios de la conferencia de Ann Arbor ha sido la más utilizada y ha demostrado su utilidad. En 1989 se realizó la conferencia de Cotswold que planteó algunas modificaciones importantes a la clasificación de Ann Arbor: introducir el sufijo “x” para los pacientes con gran masa tumoral y subdividir el estadio III de

acuerdo a la toma abdominal en III_1 (afectación esplénica y/o adenopatias en hilio esplénico, hilio hepático, tronco celiaco y portales) y III_2 (toma de ganglios iliacos, paraaórticos o mesentéricos).Además la conferencia recomendó que los pacientes que no obtuvieran una reducción total de la masa tumoral mayor de 90 %, con masas residuales estables por los estudios radiológicos, la respuesta terapéutica se evaluara como $RC_{u.}$ Esto último no ha sido aceptado por muchos autores

Clasificación de Cotswold

- **Estadio I**: afectación de una región ganglionar aislada(I) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (I_E)

- **Estadio II**: afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado de diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado a sus ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II_E)

- **Estadio III**: afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado (III_E) o del bazo (III_S) o de ambos(III_{E+S}). Este estadio se subdivide en:

  III_1: Afectación del abdomen superior, por encima de la vena renal.

  III_2: Afectación de ganglios pélvicos o paraaórticos

- **Estadio IV**: afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos con o sin ganglios afectados o afectación de un órgano extralinfático aislada con afectación ganglionar distante(no regional)

Subclasificación de los estadios (aplicable a todos)

- **A**: ausencia de síntomas generales
- **B**: presencia de síntomas generales (uno o más de los siguientes:
  - ¾ Pérdida peso inexplicada (≥ 10 % en 6 meses previos al diagnóstico.
  - ¾ Sudoración nocturna.
  - ¾ Fiebre inexplicada con temperatura mayor de 38ºC
- **E**: sitio extranodal único por contigüidad
- **EC**: estadio clínico
- **EP**: estadio patológico

- **X**: diámetro transverso de la masa mediastinal ≥ $^{1}/_{3}$ del diámetro máximo del tórax medido a nivel del espacio intervertebral T5/T6 o cualquier área ganglionar ≥ de 10 cm.

Estudios de evaluación inicial

- **Interrogatorio:** Importante la presencia de síntomas B y prurito
- **Examen físico**: importante el hígado, bazo, áreas ganglionares periféricas y anillo de Waldeyer
- **Examen ORL**: en pacientes con estadio IA y IIA, con afectación de ganglios cervicales superiores (por encima del cartílago hioides)
- **Imaginología de tórax y abdomen**: radiografía simple de tórax AP y lateral, Ultrasonido de abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas, Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con imágenes a 1 cm de intervalo, y con contraste sí necesario. La TAC de tórax debe realizarse independiente del resultado de la radiografía de tórax pues es más segura para detectar anomalías parenquimatosas, afectación de la pared torácica, afectación del pericardio, y ganglios retrocardiacos, sobre todo cuando hay afectación mediastinal, y además puede eliminar los casos falsos positivos. La TAC ha sustituido a la linfografia en los estudios de los ganglios intrabdominales. Sin embargo, en el estudio el bazo se plantea que el ultrasonido tiene más precisión que la TAC en detectar la afectación del órgano. La presencia de lesiones nodulares, no quísticas, es considerada como evidencia de afectación esplénica extensiva. No se considera afectación esplénica la presencia de una esplenomegalia mínima: bazo aumentado de tamaño en el ultrasonido o la TAC, sin lesiones nodulares, pero no palpable o que solo que se palpe la punta.
- **Estudios hematológicos**: hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, conteo de plaquetas, conteo total de leucocitos con diferencial), conteo de reticulocitos, eritrosedimentación, coagulograma y fibrinógeno.
- **Biopsia**, por aspiración con aguja fina o quirúrgica, de cualquier lesión extranodal sospechosa
- **Biopsia de médula ósea**: está indicada fundamentalmente en todos los pacientes con síntomas B y/o con alteraciones hematológicas asociadas (anemia, trombopenia, leucopenia, reacción leucoeritroblástica) y/o estadios III y IV.
- **Laparoscopia** con biopsia hepática: Está indicada fundamentalmente en pacientes con síntomas B, con anomalías de los estudios de función

hepática, con sospecha imagenológica de infiltración de ese órgano o con esplenomegalia.

- **Química sanguínea**: glicemia, creatinina, uratos, albúmina, bilirrubina, calcio, fosforo, TGP ,TGO, FAS, LDH, GGT, cobre, electroforesis, de proteínas, cuantificación de Inmunoglobulinas, calcio, fósforo, haptoglobina.

- **Estudios serológicos**: VDRL, VIH, antígeno VHB, anticuerpo VHC, HTLV-I
- **Otros estudios**:
  - ¾ **Prueba de Coombs, grupo sanguíneo**.
  - ¾ **Laparotomia y esplenectomia:** estará indicada, de forma excepcional en los pacientes con estadio clínico I-A y II-A sin factores pronósticos desfavorables y en los cuales el resultado puede producir una reducción considerable del tratamiento. No está indicada en pacientes que requieran quimioterapia.

  - ¾ **La gammagrfia pancorporal con Gallium-67**: no tiene valor en los estudios iniciales de estadificación. Su verdaero valor radica en la valoración y evaluación de la toma mediastinal después del tratamiento debido a que ayuda a diferenciar entre tumor activo y fibrosis.

  - ¾ **La TEP** tiene la misma indicación que la gammagrfia pancorporal con Gallium-67, pero como fue señalado anteriormente, en la actualidad la ha sustituido como medio de evaluar la presencia o no de enfermedad residual después del tratamiento.

Factores pronósticos

En la EH los tratamientos clásicos fracasan en producir la curación en un grupo de casos y los esquemas más intensivos pueden tener una alta toxicidad, y generalmente se reservan para pacientes con alto riesgo. Además, hay pacientes en este último grupo que pueden beneficiarse con el trasplante de células hematopoyéticas como parte de la estrategia terapéutica inicial. Estas razones explican la importancia de poder establecer un pronóstico de la evolución de los pacientes con EH.

Para un paciente determinado el pronóstico depende de diversos factores y los más importantes son el estadio, la presencia o ausencia de síntomas generales y la presencia o no de gran masa tumoral.

Estadios localizados

En los estadios I y II se pueden considerar como factores pronósticos desfavorables los siguientes:

- Presencia de síntomas B
- Gran masa tumoral mediastinal o de ganglios periféricos (Costwold "x")
- Toma esplénica masiva (≥ de cinco nódulos)
- Toma extraganglionar
- Variedad histológica celularidad mixta o depleción linfocítica
- Edad > de 50 años
- Eritrosedimentación ≥ 50 mm sin síntomas B o ≥ 30 mm con síntomas B
- Toma de ≥ 3 áreas ganglionares.

Estadios avanzados

En los estadios avanzados el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos (PIFP) ha desarrollado un sistema de puntuación, conocido como Score Pronóstico Internacional (SPI) basado en 7 factores adversos:

- Edad ≥ 45 años
- Sexo masculino
- Estadio **IV**
- Albúmina < 40 g/L
- Hemoglobina < 10.5 g/dL
- Leucocitos ≥ 15 000 x mm^3
- Linfocitos < 8 % o < 600 x mm^3

Utilizando estos factores, se pueden reconocer 6 grupos de pacientes, con una sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global diferente (tabla 1). La presencia de un factor reduce en aproximadamente 8 % la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los cinco años y, en general, los pacientes con ≥ 4 factores adversos se consideran como de alto riesgo. Este es un sistema simple, que aunque no es perfecto, permite la comparación de poblaciones entre diferentes estudios y puede ser utilizado para fundamentar las decisiones terapéuticas en pacientes individuales. En la actualidad, además de los factores clínicos, se valoran algunos marcadores biológicos (IL-10, BCL-2, sCD-30 y otros) como potenciales indicadores de la respuesta o resistencia al tratamiento, y de la progresión de la

enfermedad y en un futuro cercano estos marcadores podrán ser incorporados en el indice pronóstico.

Tratamiento

Consideraciones generales

La notable mejoría en los resultados generales de la terapéutica de la EH en la segunda mitad del siglo pasado se ha convertido en un ejemplo de los éxitos de la oncología moderna. Los progresos en el tratamiento de la EH se iniciaron a finales de los años 50 cuando se reportó la curación con la radioterapia. Una observación igualmente importante fue hecha durante la década de los 60 cuando se demostró que mediante la utilización de varios agentes quimioterapéuticos (mecloretamina, vincristina, procarbacina, prednisona) combinados en un esquema (MOPP) era posible la erradicación de la enfermedad diseminada.

En los años 70 quedó bien establecido la radioterapia como el tratamiento de la enfermedad localizada, se consolidó la utilización del MOPP; se realizaron diversas modificaciones a este esquema con el objetivo de mantener su eficacia y reducir los efectos tóxicos, y se introdujo la combinación AVBD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) como un esquema de rescate, sin resistencia cruzada, para los pacientes que fallaban al MOPP.

En los años 80 el esquema AVBD se utiliza como tratamiento de primera línea y se introducen las combinaciones del MOPP (o sus variantes) y el AVBD, tanto en esquemas híbridos como alternantes, con el objetivo de aplicar muchas drogas en un corto periodo de tiempo y así reducir el desarrollo de la resistencia tumoral. Posteriormente, por una serie de estudios randomizados, quedó establecido que la combinación ABVD era el esquema poliquimioterápico de elección basándose en su eficacia y menos efectos tóxicos tardíos.

La etapa más moderna del tratamiento de la EH, que comenzó en los años 90, ha concentrado su atención en dos aspectos. En primer lugar la reducción de la toxicidad se ha convertido en el tema principal de la investigación clínica, enfocándose en la reducción de la duración de la quimioterapia y el campo de irradiación, y la eliminación de la laparotomía y linfografia, dándole mas seguridad a las técnicas imagenológicas como la TAC y la TEP.

Por otro lado, algunos investigadores han concentrado su atención en determinar la posibilidad de incrementar el porcentaje de curaciones mediante esquemas de quimioterapia más intensificados, generalmente combinados con radioterapia, como son el BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina, prednisona) y el Stanford V (mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etoposido, prednisona). Otro ejemplo de intensificación del tratamiento es la utilización de altas dosis de

quimioterapia con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, una técnica que puede lograr la curación/

Las principales tendencias, en el momento actual, en el tratamiento de la EH pueden ser resumidas en la siguiente tabla:

Tendencias actuales en el tratamiento de la EH

- Mayor utilización de los factores pronósticos para la decisión de la terapéutica.
- Menor utilización de la laparotomía y linfografía en la estadificación, mayor confianza en las técnicas imagenológicas.
- Mayor utilización de la quimioterapia en estadios localizados.
- Reducción de la toxicidad de los tratamientos: menor número de ciclos de poliquimioterapia, combinaciones de drogas con menor toxicidad, reducción de los campos y la dosis de irradiación.
- Aumentar él número de pacientes curados: utilización de esquemas intensivos y de altas dosis de quimio-radioterapia con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El tratamiento de la EH localizada ha evolucionado substancialmente en los últimos quince años y en sentido general esta más o menos establecido, con la utilización de esquemas combinados de quimio y radioterapia. Esta estrategia se fundamenta en que la quimioterapia se encarga de la enfermedad subclínica diseminada y que la radioterapia se requiere para el control local del tumor. Los estadios localizados constituyen aproximadamente 60 % de todos los casos de EH y tienen hasta un 80 a 90 % de curación. En la EH avanzada está definido que la terapéutica es la poliquimioterapia, pero continúa debatiéndose cual es el esquema óptimo.

Con los tratamientos quimioterápicos actuales se obtiene remisión completa en aproximadamente 75 % de los casos, pero un tercio de ellos recae, la mayoría en los sitios previamente afectados, y solo 20-25 % de los pacientes en recaída obtienen una remisión completa prolongada con la quimioterapia convencional de segunda línea. Esta cifra puede incrementarse a 30-50 % con la utilización del TCPH.

Grupos terapéuticos

Hasta hace algunos años para la decisión del tratamiento los pacientes con EH se agrupaban, de acuerdo a la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, en estadios localizados (I y II) y estadios avanzados (III y IV). En la actualidad la tendencia de muchos investigadores es a subdividir los pacientes con estadios localizados, de acuerdo a la presencia o no de los factores pronósticos desfavorables citados previamente, en dos grupos: pacientes con estadio localizado favorable (no tiene ningún factor pronóstico desfavorable) y pacientes con estadio localizado desfavorable (tienen uno o más factores pronósticos desfavorables), también nombrado "intermedio" por algunos autores. El objetivo del tratamiento en la EH localizada favorable es la curación con el mínimo de efectos secundarios y en la enfermedad localizada desfavorable o intermedia es la curación con efectos secundarios aceptables.

Además de estas tres categorías terapéuticas (localizado favorable, localizada desfavorable o intermedia, y avanzada), existen otros casos de EH con situaciones particulares. El grupo europeo EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) reconoce una tercera categoría de EH localizada que denomina "muy favorable" y en la que incluyen los pacientes con estadio I-A, sin signos desfavorable, variedad predominio linfocitico o esclerosis nodular, sexo femenino y edad < 40 años.

Una situación especial es la EH-PLN y la tendencia es tratar los estadios I-A a II-A con la resección ganglionar y radioterapia limitada al campo afecto; los estadios III y IV similar a la EH clásica y utilizar el Rituximab para los casos en recaída. Algunos grupos consideran y tratan al estadio II-B, sobre todo los que se acompañan de grandes masas (bulky) mediastinales o de ganglios periféricos como una forma avanzada de la EH. La afectación infradiafragmática localizada (estadio I y II) se observa en menos de 10 % de los pacientes, y frecuentemente se acompaña de factores de mal pronóstico, por lo que la tendencia es utilizar tratamiento combinado. Un grupo particular es el estadio I-A femoral o inguinal, sin factores de mal pronóstico, en los que puede considerarse la posibilidad de tratamiento con radioterapia solamente (**Y** invertida mas bazo).

Guía general y esquemas terapéuticos en el tratamiento de la EH

Estadios localizados favorables: estadios IA y IIA supradiafragmático sin ningún signo de mal pronóstico

- **Plan terapéutico:** tratamiento combinado de quimioterapia→ radioterapia
  - ¾ **Quimioterapia**
    - o Esquema de elección: AVBD x 4 ciclos

- Esquemas alternativos:
  - ☐ MOPP/AVB (híbrido) x 4 ciclos
  - ☐ CVPP/ABO (híbrido) x 4 ciclos
  - ☐ VBM x 6 ciclos

¾ **Radioterapia**

- 35 Gy en campo afecto (áreas ganglionares afectadas + áreas adyacentes)

Estadios localizados desfavorables o intermedios: estadios I y II supradiafragmáticos con uno o más signos desfavorables

- **Plan terapéutico:** tratamiento combinado de quimioterapia→ radioterapia

¾ **Quimioterapia**

- Esquema de elección: AVBD x 6 ciclos
- Esquemas alternativos:
  - ☐ MOPP/AVB (híbrido) x 6 ciclos
  - ☐ CVPP/ABO (híbrido) x 6 ciclos
  - ☐ ChlVPP/EVA (híbrido) x 6 ciclos

¾ **Radioterapia**

- 30 Gy en campo afecto (áreas ganglionares afectadas + áreas adyacentes) + 1000 cGy en área central tumoral o "bulky"

Estadios I y II infradiafragmáticos

- **Plan terapéutico:** tratamiento combinado de quimioterapia→ radioterapia

¾ **Quimioterapia**

- Esquema de elección: AVBD x 6 ciclos
- Esquemas alternativos:
  - — MOPP/AVB (híbrido) x 6 ciclos
  - — CVPP/ABO (híbrido) x 6 ciclos
  - — ChlVPP/EVA (híbrido) x 6 ciclos

¾ **Radioterapia**

- 30 – 35 Gy en **Y i**nvertida + bazo

Estadio IA infradiafragmático femoral o inguinal, con histología predominio linfocítico o esclerosis nodular, sin ningún factor de mal pronóstico:

- Puede considerarse la posibilidad de tratamiento con radioterapia solamente (30 – 35 Gy en **Y** invertida + bazo)

Estadios avanzados: incluye los estadios III y IV y el estadio IIB con gran masa tumoral

- **Plan terapéutico:** quimioterapia(*)

¾ **Esquemas de quimioterapia**

- Esquema de elección: AVBD x 8 ciclos
- Esquemas alternativos:
  - — MOPP/ABV (híbrido) x 8 ciclos
  - — CVPP/ABO (híbrido) x 8 ciclos
  - — ChlVPP/EVA (híbrido) x 8 ciclos

(*) Los pacientes serán reevaluados al finalizar el sexto ciclo y después de comprobar la remisión se añadirán dos ciclos de consolidación

¾ **Indicaciones de la radioterapia**

- Es discutido su uso. Puede utilizarse en pacientes que, después de 8 ciclos de quimioterapia, solo obtengan remisión parcial o tienen masas residuales mayor de 2.5 cm y en casos con grandes masa tumorales mediastinales o periféricas al diagnóstico. La dosis recomendada es:

  — 30 Gy en campo afecto.

Indicaciones de los esquemas de quimioterapia intensivos

- **Stanford V + radioterapia de consolidación (*)**

¾ Estadios avanzados con SPI < 3

¾ Estadio IIB con gran masa mediastinal

(*) Radioterapia local (36 Gy): Indicada en pacientes que al debut tienen masas ganglionares mediastinales o periféricas > 5 cm o afectación esplénica con nódulos macroscópicos detectados por la TAC. En la irradiación mediastinal se utiliza un manto modificado (mediastino, hilios y regiones bajas del cuello)

- **BEACOPP-14 + FEC-G + radioterapia de consolidación(*)**

¾ Estadios avanzados con SPI ≥ 3

¾ Estadio II-B, gran masa mediastinal y/o afectación extraganglionar

Número de ciclos: 8 FEC-G: del día 8 al 13

(*) Radioterapia local: 30 Gy en masa ganglionares > 5 cm al debut, 40 Gy en masas residuales postquimioterapia

- **EHPLN**

¾ **Estadios IA- IIA sin factores de riesgo:**

- Resección quirúrgica + radioterapia en campo afecto (20 – 30 Gy).

¾ **Pacientes c/síntomas B, gran masa tumoral o estadios III-IV:**

- Tratamiento como la EH clásica avanzada.

¾ **Pacientes que no responden a la quimioterapia convencional o que recaen con enfermedad avanzada:**

- Rituximab

Tratamiento de la EH en recaída o resistente. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Recaída y resistencia

El término **recaída** significa que la EH progresó después de completar el tratamiento primario con el que se obtuvo remisión completa. El término **refractario** significa que progresó durante el tratamiento primario o que se comprobó por biopsia que la enfermedad persistió a pesar del tratamiento.

En la práctica, no son muy frecuentes la recaída o la refractariedad en pacientes con EH localizada. Por esto la necesidad encontrar un tratamiento secundario para la EH está confinado casi completamente a los pacientes con EH avanzada. Inclusive, dentro de este grupo con EH avanzada los pacientes con SPI 0 o 1 tienen mucho menos posibilidad de recaída o refractariedad que los que tienen un índice de 4 o más.

Guía general para el tratamiento de la EH en recaída o resistencia

- Pacientes con estadios I-II que hayan recibido solamente radioterapia y que no obtengan remisión o recaigan, serán tratados con quimioterapia de primera línea.

- Excepcionalmente hay pacientes, tratados con quimioterapia, en los que la enfermedad persiste o recae en forma muy localizada, en un área que no se irradió previamente; pueden ser tratados con radioterapia solamente.

- Los pacientes que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan recaída después de una remisión prolongada (> 3 años), pueden

ser tratados con la quimioterapia convencional (con el mismo esquema que obtuvo remisión u otro esquema diferente de primera línea preferiblemente) y no necesariamente seleccionados para trasplante. Los pacientes que no obtengan remisión o los que recayeron como una enfermedad generalizada, con síntomas sistémicos, serán seleccionados para trasplante.

- Los pacientes que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan recaída después de una remisión prolongada (>1 a ≤ 3 años), serán tratados con quimioterapia convencional (otro esquema diferente de primera línea preferiblemente o un esquema de segunda línea). Los pacientes de este grupo con un SPI al debut de la enfermedad < 3, con recaída localizada a un número limitado de sitios ganglionares, sin síntomas sistémicos, que obtengan remisión completa no necesariamente serán seleccionados inicialmente para trasplante. Los pacientes que no obtengan remisión o con un SPI ≥ 3 al debut o los que recayeron como una enferme-dad generalizada, con síntomas sistémicos, serán seleccionados para trasplante.

- Los pacientes con estadios II-B, III y IV que previamente hayan sido tratados con quimioterapia y que presentan una recaída precoz (antes del año) tienen muy mal pronóstico y serán tratados con esquemas de quimioterapia citoreductora y trasplante.

  ¾ Esquemas de quimioterapia citoreductora: ESHAP, Dexa-BEAM, ICE, ASHPA, DHAP

- Los pacientes con estadios I-B, II-B, III y IV, sin respuesta parcial como mínimo o con signos de progresión de la enfermedad después del cuarto ciclo de quimioterapia (resistencia primaria) tienen el peor pronóstico y serán tratados con quimioterapia citoreductora y trasplante.

  ¾ Esquema de quimioterapia: : ESHAP, Dexa-BEAM , ICE , ASHPA, DHAP

TCPH autólogo en la EH: indicaciones

Recomendaciones para las indicaciones del TCPH autólogo en la EH

Situación de la enfermedad	Recomendaciones para TCPH
Como parte del tratamiento primario	-No indicado*
Enfermedad refractaria o resistente (fallo de inducción)	-Indicado
1ra recaída después de tratamiento con radioterapia	-No indicado
Recaída < 1 año después de completar la quimioterapia	-Indicado
Recaída con síntomas B	-Indicado
Recaída en sitios extranodales	-Indicado
Recaída en sitios previamente irradiados	-Indicado
Segunda o más recaída	-Indicado
Recaída localizada en sitios ganglionares iniciales, no irradiados	-Discutible

(*) en el momento actual

Criterios de respuesta y seguimiento evolutivo en los pacientes con EH

Criterios de respuesta terapéutica

- Remisión completa (**RC**): ausencia de evidencias de la enfermedad clínica, radiológicas o de otro tipo, evaluada cuatro semanas a más después de terminar el tratamiento programado.

- Remisión completa no confirmada ($\mathbf{RC}_{N}$): son los pacientes asintomáticos en los cuales hay persistencia de alguna anormalidad radiológica en sitios con enfermedad previa.

- Remisión parcial (**RP**): disminución de 50 % o más del diámetro de las lesiones mensurables.

- Recaída: reaparición y progresión de la EH, después de obtenerse RC con el tratamiento primario.

- Enfermedad refractaria: progresión de la EH durante el tratamiento primario o persistencia de la misma comprobada por biopsia, después de finalizar el tratamiento

Seguimiento de la enfermedad de Hodgkin

- Los pacientes con EH son evaluados antes de iniciar el tratamiento (estudios de estadificación) y son reevaluados regularmente durante y después del tratamiento y con el objetivo de valorar la respuesta y detectar posibles recaídas.

- **Evaluación durante el tratamiento**

¾ En cada ciclo de tratamiento se realizará el interrogatorio (se insistirá en la presencia o no de síntomas B y síntomas de toxicidad relacionada con el tratamiento), y el examen físico, que se dirigirá a evaluar las áreas ganglionres afectadas y determinar que no hay progresión de la enfermedad a otros sitios, y se determinará el status performance.

¾ El hemograma se realizará previo a cada administración de quimioterapia y otros estudios como la eritrosedimentación, LDH, pruebas de función hepática y renal, se realizaran antes de iniciar cada nuevo ciclo. El examen radiológico del tórax debe realizarse a la mitad del tratamiento, en los pacientes con anomalías mediastinales o pulmonares al inicio, o en pacientes tratados con bleomicina, para detectar signos de toxicidadpulmonar. El ultrasonido de abdomen y pelvis se repetirá a la mitad del tratamiento para determinar que no hay progresión de la enfermedad sitios abdominales o ver la evolución de áreas ganglionares afectadas al inicio. La TAC debe repetirse a mitad del tratamiento en los pacientes con enfermedad inicial solo visible este estudio imagenológico.

- **Evaluación posterior al tratamiento**:

¾ Los pacientes deben ser evaluados al mes de finalizar el tratamiento y cada tres meses durante 2 años, posteriormente cada 6 meses durante tres años y posteriormente anual. En todos los pacientes se le recomendará el examen de la piel regularmente y en las mujeres además el examen de las mamas.

¾ Un mes después de finalizar el tratamiento:

- Interrogatorio y examen físico, haciendo énfasis en las áreas ganglionares y el abdomen.
- Repetir todos los estudios que inicialmente eran positivos, incluyendo TAC de tórax y abdomen.
- Si estudios imagenológicos dudosos valorar biopsia de estas áreas.
- Gammagrafia pancorporal con Gallium-67 o PET para evaluar presencia o no de actividad residual

- **Seguimiento posterior a confirmar la remisión**

Periodo post Tto	Consulta	Periodicidad de los estudios complementarios		
		Cada consulta	Cada 6 meses	Anuales
Primer y Segundo año	Trimestral: examen ganglios, abdomen tiroides, piel	Hemograma, VSG, función hepática y renal, LDH, Rx tórax	US abdomen y pelvis (trimestral sí anomalías iniciales),TAC tórax	TSH: si irradiación de tiroides, PFR, ecocardiograma
Tercero, cuarto y quinto año	Semestral: examen ganglios, abdomen, tiroides y piel	Hemograma, VSG, función hepática y renal, LDH, Rx tórax, US abd/pelvis		TAC abdomen y pelvis semestral sí anomalías iniciales)
A partir del 6to año	Anual: examen ganglios, abdomen, tiroides, piel y mamas en mujeres (orientar auto examen)	Hemograma, VSG, función hepática y renal, LDH, TSH (si irra- diación tiroides, Rx tórax, US abd-pelvis. Mamograf.		TSH (si irradiación al tiroides), TAC tórax, abdomen y pelvis (sí anomalías iniciales), PFR* Eco* Mx 5º año

(*) 3er y 5to año)

Esquemas de quimioterapia inicial en la enfermedad de Hodgkin

Esquema ABVD*

Droga	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Adriamicina**	25 mg/ IV	1, 15	-Directo en bolo
Bleomicina	10 U/ IV o IM	1, 15	-IV: en 50 mL de solución salina 0,9 % en 10–15 min.
Vinblastina	6 mg/IV (máximo 10)	1, 15	-Directo en bolo
Dacarbacina ***	375 mg/ IV	1, 15	-En 250-500 mL de solución salina o dextrosa 5% 1-2 h

(*) El ciclo se repite cada 28 días

(**) Si la adriamicina no puede utilizarse por cardiopatía , puede sustituirse por etopósido 100 mg /m^2/IV

(***) Si dacarbacina no puede utilizarse, puede sustituirse por ciclofosfamida 375 mg/m^2 IV
Premedicación: ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg v/o o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL SS, en 10-15 min.

MOPP y sus variantes

Esquema: Drogas	Dosis x m^2/ vía	Días	Frecuencia
MOPP			Cada 28 días
Mustargen	6 mg / IV	1, 8	
Oncovin	1.4 mg / IV (máximo 2)	1, 8	
Procarbacina	100 mg/ v/o	1 - 14	
Prednison	40 mg/ v/o	1 - 14	
MVPP			Cada 28 días
Vinblastina	6 mg/ IV (máximo 10)	1, 8	
Mustargen,	Igual MOPP		
COPP o C-MOPP			Cada 28 días
Ciclofosfamida	650 mg / IV	1, 8	
Oncovín,	Igual MOPP		
CVPP			Cada 28 días
Vinblastina	6 mg/ IV (máximo 10)	1, 8	
Ciclofosfamida,	Igual COPP		
LOPP			Cada 28 días
Leukeran	6 mg/PO (máximo 10)	1 – 10	
Oncovín,	Igual MOPP		
LVPP			
Vinblastina	6 mg/ IV (máximo 10)	1, 8	
Leukeran,	Igual LOPP		

Híbrido MOPP/ABV*

Droga	Dosis x m^2 / vía	Días	Guía de administración
Mustargen	6 mg / IV	1	-Directo en bolo
Oncovin	1.4 mg/IV (máx. 2 mg)	1	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en solución salina 0,9 %, en jeringuilla de 30 o 50 cc.
Procarbacina	100 mg por v/o	1 – 7	-PO
Prednisona	40 mg por v/o	1 - 14	-PO
Adriamicina**	35 mg / IV	8	-Directo en bolo
Bleomicina	10 U / IV o IM	8	-IV en 50 mL solución salina 0,9% 10–15 min.
Vinblastina	6 mg / IV	8	-Directo en bolo

(*) El ciclo se repite cada 28 días

(**) Si la adriamicina no puede utilizarse por cardiopatia , puede sustituirse por etoposido 100 mg/ m^2/IV

Premedicación: ondansentron 8 mg/IV. Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg v/o o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL SS, en 10 – 15 min.

Híbrido CVPP/ABO* (variante del MOPP/ABV)

Droga	Dosis x m^2/ vía	Días	Guía de administración
Ciclofosfamida	600 mg / IV	1	En 250 mL solución salina 0,9% en 20-60 min.
Vinblastina	6 mg / IV	1	-Directo en bolo
Procarbacina	100 mg / por v/o	1 – 7	-Por v/o
Prednisona	40 mg / por v/o	1 - 14	-Por v/o
Adriamicina**	35 mg / IV	8	-Directo en bolo
Bleomicina	10 U/ IV o IM	8	-IV: en 50 mL solución salina 0,9 %/10–15 min.
Oncovin	1.4 mg / IV (máx 2 mg)	8	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL de solución salina 0,9 % en jeringuilla de 30 o 50 cc

(*) El ciclo se repite cada 28 días
(**) Si la adriamicina no puede utilizarse por cardiopatia , puede sustituirse por etoposido 120 mg/m^2/IV
Premedicación : ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg v/o o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL sol. sal 0,9% en 10-15 min.

Híbrido ChlVPP/EVA *

Droga	Dosis x m^2 / vía	Días	Guía de administración
Clorambucil	6 mg / PO (max 10 mg)	1 - 7	-Por v/o
Vinblastina	6 mg / IV (max 10 mg)	1	-Directo en bolo
Procarbacina	150 mg total / PO	1 – 7	-Por v/o
Prednisolona	50 mg total / PO	1 - 7	-Por v/o
Etoposido	200 mg/ IV	8	-En 1000 mL sol salina 0,9 % en1 h
Oncovin	1.4 mg / IV(máx 2 mg)	8	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL sol. salina 0,9 % en jeringuilla de 30 o 50 cc
Adriamicina**	50 mg / IV	8	-Directo en bolo

(*) El ciclo se repite cada 28 días
(**) Si la adriamicina no puede utilizarse, puede sustituirse por ciclofosfamida 500 mg / m^2/IV
Premedicación: ondansentron 8 mg/IV.

VBM*

Droga	Dosis x m^2/ vía	Días	Guía de administración
Vinblastina	6 mg/ IV (máximo 10)	1, 8	-Directo en bolo
Bleomicina	10 U/ IV o IM	1, 8	-IV:en 50 mL sol. salina 0,9 % en 10–15 min.
Metotrexate	30 mg/ IV	1, 8	-Directo en bolo

(*) El ciclo se repite cada 28 días

Premedicación: ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg PO o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL sol salina 0.9% en 1-15 min.

Esquemas iniciales intensivos

Esquema Stanford V

Droga	*Dosis x m^2/vía	Semanas	Guía de administración
Adriamicina	25 mg/IV	1,3,5,7,9,11	-Directo en bolo
Vinblastina**	6 mg/IV	1,3,5,7,9,11	-Directo en bolo
Bleomicina	5 U/IV o IM	2,4,6,8,10,12	-IV: en 50 cc de sol.salina 0,9 % en 10–15 min.
Vincristina**	1.4 mg/ IV	2,4,6,8,10,12	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en sol. salina 0,9 % en jeringuilla de 30 o 50 cc
Mustargen***	6 mg/ IV	1,5,9	-Directo en bolo
Etoposido	60 mg/IV	3,7,11	-En 500 cc SS en 1 hora
Prednisona****	40 mg/ PO**	1 al 12	-Por v/o
Radioterapia	36 Gy: indicada en pacientes que al debut tienen masas ganglionares mediastinales o periféricas > 5 cm o afectación esplénica con nódulos macroscópicos detectados por la TAC. Se iniciará 2-4 semanas después de concluir la quimioterapia		

(*) La dosis de medicamentos se calculará por la SC hasta los 2 m^2 a partir de ahí se mantendrá esa misma dosis.
(**) En los pacientes mayores de 50 años la vinblastina se reducirá a 4 mg/ m^2 en la semanas 9 y 11 y la vincristina a 1 mg/m^2 en las semanas 10 y 12
(***) Puede sustituirse por ciclofosfamida 650 mg/m^2 IV, pero puede disminuir la efectividad
(****) La prednisona se mantendrá a esa dosis hasta la semana 10, a partir de ahí se disminuirá a razón de 10 mg cada 2 días hasta la semana 12

Durante las doce semanas de tratamiento se indicará: ranitidina 150 mg v/o 2 v/día; trimetroprin/sulfametoxazol una tableta v/o 2 v/día; ketoconazol 200 mg v/o diario; aciclovir 200 mg v/o 3 v/día

- Previo a la bleomicina se indicará: paracetamol 500 mg v/o o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL sol. salina 0,9 % en 10-15 minutos.

BEACOPP-21 convencional *

Droga	Dosis x m^2 / vía	Días	Guia de administración
Bleomicina	10 U / IV o IM	8	-IV: en 50 cc de sol.salina 0,9 % en 10–15 minutos
Etoposido	100 mg/IV	1 - 3	-En 500 cc de sol. salina 0,9 % en 1 hora
Adriamicina**	35 mg / IV	1	-Directo en bolo
Ciclofosfamida	650 mg / IV	1	-En 250 mL de sol.salina 0,9 % en 20-60 minutes
Oncovin	1.4 mg / IV (máx 2 mg)	8	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en sol. salina 0,9% en jeringuilla de 30 o 50 cc
Procarbacina	100 mg / PO	1 – 7	-Por v/o
Prednisona	40 mg / PO	1 - 14	-Por v/o

(*) El ciclo se repite cada 21 días
Premedicación: ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg PO o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL sol. salina 0,9%: 10-15 min

BEACOPP-14 *

Droga	Dosis x m² / vía	Días	Guia de administración
Bleomicina	10 U / IV o IM	8	-IV:en 50 mL sol. salina 0,9%en 10–15 min.
Etoposido	100 mg/IV	1 - 3	-En 500 mL de sol. salina 0,9 % en 1 h
Adriamicina**	25 mg / IV	1	-Directo en bolo
Ciclofosfamida	650 mg / IV	1	-En 250 mL sol. salina 0,9% en 20-60 min
Oncovin	1.4 mg / IV (máx 2 mg)	8	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en sol. salina 0,.9 % en jeringuilla de 30 o 50 cc
Procarbacina	100 mg / por v/o	1 – 7	-Por v/o
Prednisona	40 mg / por v/o	1 - 14	-Por v/o
FEC-G (filgrastim)	< 75 kg: 300 µg/SC ≥ 75 kg: 450 µg/SC (dosis total)	8 - 13	-Por vía SC

(*) El ciclo se repite cada 21 días
Premedicación: ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg PO o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL de sol. salina 0,9 % en 10 – 15 min.

BEACOPP-21 escalado *

Droga	Dosis x m² / vía	Días	Guía de administración
Bleomicina	10 U / IV o IM	8	-IV: en 50 mL sol salina 0,9% en 10–15 min.
Etoposido	200 mg/IV	1 - 3	-En 1000 mL sol. salina 0,9% en 1 h
Adriamicina**	35 mg / IV	1	-Directo en bolo
Ciclofosfamida	1250 mg / IV	1	-En 250 mL sol.salina en 20-60 min
Oncovin	1.4 mg / IV (máx 2 mg)	8	-Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en sol. salina 0-,9 %, en jeringuilla de 30 o 50 cc
Procarbacina	100 mg / PO	1 – 7	-Por vía oral
Prednisona	40 mg / PO	1 - 14	-Por vía oral
FEC-G (filgrastim)	< 75 kg: 300 µg ≥ 75 kg: 450 µg (dosis total)	8 hasta conteo leucocitos normal	-Por vía SC
RADIOTERAPIA: Después de concluir la quimioterapia los sitios iniciales con masas ganglionares mediastinales o periféricas > de 5 cm. reciben 30 Gy y las masas residuales 40 GY. Se iniciará 2-4 semanas después de concluir la quimioterapia			

(*) El ciclo se repite cada 21 días
Premedicación: ondansentron 8 mg/IV . Previo a la Bleomicina: paracetamol 500 mg PO o duralgina 600 mg IV o hidrocortisona 100 mg IV en 50-100 mL de sol. salina 0,9 % en 10 – 15 min.

Esquemas de quimioterapia de 2da. línea en la enfermedad de Hodgkin

Esquemas de segunda línea o de rescate

Esquema	Dosis y vía	Días	Frecuencia
ABDIC			6 semanas
Adriamicina	45 mg/m^2 IV	1	
Bleomicina	6 Ud/m^2 IV	1	
DTIC	200 mg/m^2 IV	1 – 5	
CCnU	50 mg/m^2 PO	1	
Prednisona	40 mg/m^2 PO	1 - 5	
EVA			cada 28 días
Etoposido*	100 mg/m^2 IV	1,2,3	
Vinblastina**	6 mg/m^2 IV	1	
Adriamicina	50 mg/m^2 IV	1	
*Puede sustituirse por 200 mg/m^2/ por v/o		días 1 - 5	
**Puede sustituirse por vincristina 2 mg IV		día 1	
CBVD			6 semanas
CCnU	20 mg/m^2 por v/o	1	
Bleomicina	10 Ud./m^2 IM	1 – 22	
Vinblastina	6 mg/m^2 IV	1 – 22	
Dexametasona	3 mg/m^2 por v/o	1 – 21	
M-CHOP			cada 28 días
Metotrexate	120 mg/m^2 IV con rescate folínico	1, 8	
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 IV	15	
Adriamicina	50 mg /m^2 IV	15	
Vincristina	1 mg/m^2 IV	15, 22	
Prednisona	100 mg por v/o	22 - 26	
PCVP			durante 1 año
Procarbacina	70 mg/m^2 por v/o	Cada 2 días	
Ciclofosfamida	70 mg/m^2 por v/o	Cada 2 días	
Vinblastina	3 mg/m^2 IV	Cada 2 sem.	
Prednisona	8 mg/m^2 por v/o	Cada 2 días	
CLVD			6 semanas
CCnU	75 mg/m^2 por v/o	1	
Leukeran	6 mg/m^2 v/o(máx. 10)	1 – 10	
Vinblastina	6 mg/m^2 IV (máx. 10)	1	
Dexametasona	6 mg/m^2 por v/o	1 – 10	
VEEP			cada 21 días
Vincristina	1.4 mg/m^2 IV (max 2)	1, 8	
Epirubicina o Adriamicina	50 mg/m^2 IV	1	
Etoposido	100 mg/m^2 IV	1 – 4	
Prednisona	100 mg por v/o	1 – 10	
CEM			6 semanas

CCnU	100 mg/m² por v/o	1	
Etoposide	100 mg/m² por v/o	1-3, 21-23	
Methotrexate	30 mg/m² por v/o	1, 8, 21, 28	
MOPLACE			cada 4 sem.
Ciclofosfamida	750 mg/m2 IV	1	
Etoposido	80 mg/m2 IV	1 – 3	
Prednisone	60 mg/m² por v/o	1 – 14	
Methotrexate	120 mg/m² IV con rescate folínico	15 y 22	
Citosar	300 mg/m² IV	15 y 22	
Vincristine	2 mg IV	15 y 22	
EVAP			cada 4 sem.
Etoposido	120 mg/m^2 IV	1, 8 y 15	
Vinblastina	4 mg/m^2 IV	1, 8 y 15	
Citosar	30 mg/m² IV	1, 8 y 15	
Cisplatino	40 mg/m² IV	1, 8 y 15	
ESHAP			cada 21 días
Etoposido	60 mg/m^2 IV	1 –4	
Metilprednisolona	500 mg IV	1 – 4	
Citosina arabinósido	2 g/m^2 IV en 2 h	5to. día	
Cisplatinum	25 mg/m^2 IC	1- 4	
FEC- G	5 µg/kg SC	6 – 14	

Nota: IV intravenoso, IM intramuscular, v/o= oral, SC: vía subcutánea, IC: infusión continua

Esquemas de citoreducción pre-trasplante

Esquema: drogas	Dosis x m^2 / vía	Días	Frecuencia
ESHAP	Ver tabla anterior		
ASHAP			C/21-28 días
Adriamicina	10 mg/m^2 IC	1- 4	
Metilprednisolona	500 mg/IV 15 min	1 – 5	
Citosina arabinósido	1.5 g/m^2 IV en 2 h	5to. día	
Cisplatinum	25 mg/m^2 IC	1- 4	
FEC- G	5 microg/kg SC	6 - 14	
DHAP			C/21-28 días
Dexametasona	40 mg / m^2 IV	1 - 4	
Citosar	2 g/m^2 IV, 3 h c/12 h	2	
Cisplatino	100 mg / m^2 IC	1	
FEC- G	5 µg/kg SC	4 - 12	
ICE			
Ifosfamida	5 g / m^2 IC	1	
Mesna	5 g / m^2 IC	1	
Carboplatino	400 mg/m^2 IV máximo 800 mg	2	

Etoposido	100 mg / m^2 IV	1 - 3	
FEC- G	5 µg/kg SC	5 - 12	
MiMAC			
Mitoxantrone	10 mg x m2 IV	1	
Carboplatino	100 mg x m2 IV	1 - 4	
Ara C	2 g x m2 IV	5	
Metilprednisolona	500 mg x m2 IV	1 - 5	
FEC- G	5 µg/kg SC	6 - 13	
Mini-BEAM			
BCNU	60 mg / m^2 IV	1	
Etoposido	75 mg / m^2 IV	2 - 5	
Citosar	100 mg/m^2 2 v/d IV	2 - 5	
Melfalan	30 mg / m^2 por v/o	6	
Dexa -BEAM			

Nota:IV intravenoso, IM intramuscular, v/o vía oral, SC: vía subcutánea, IC: infusión continua

COORDINACIONES CON OTROS SERVICIOS

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnósticar la enfermedad, su variedad morfológica, el estadio y la decisión del tratamiento

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatías malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital. La radioterapia se le aplicará en el departamento de medicina nuclear

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

- Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

- Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

- Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr la cura en > 90 % de los casos.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3 y 5 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le solicitará al paciente y familiares el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografia

1. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's Disease Management. Blood. 1999; 93:771 – 779.

2. Banks PM. Pathology of malignant lymphomas.En: Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6 ed. New York: McGaw –Hill, 2001:1207-1214.

3. Carnot J, et al. La enfermedad de Hodgkin: aspectos clinicobiológicos y terapéuticos (revisión) Acta Médica, 1989; 3:96 – 35.

4. Cheson BD. What Is New in Lymphoma?. Cancer J Clin. 2004;54:260–272

5. Connors JM. Hodgkin's Lymphoma: The Hazards of Success. J Clin Oncol. 2003; 21: 3388-3390

6. DeVita VT. Hodgkin's Disease.Clinical Trials and Travails. N Engl J Med, 2003; 248:2375 – 2376.

7. Diehl, V. Hodgkin's Lymphoma: Biology and Treatment Strategies or Primary, Refractory, and Relapsed Disease. Hematology; 2003:225 – 247

8. Federico M et al**.** High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma Responding to Front-Line Therapy. Journal of Clinical Oncology. 2003,l21: 2320-2325

9. Feugier P et al. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. Blood, 2004; 104: 2675-2681

10. Horning SJ, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol, 2002; 20:630–637

11. Katodritou E, Speletas M, Korantzis I. Biology and treatment of Hodgkin's disease. Haema 2003; 6: 301-313

12. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's Lymphoma: Evolving Concepts with Implications for Practice. Hematology; 2004:184 – 202

13. Sieber M et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol, 2003; 21: 1734-1739.